

THESIS

MUNICH

1966

METHODISCHE PROBLEME UND BIOLOGISCHE BEFUNDE
BEI HYPOTHERMIE BIS 0°C UND
WIEDERAUFWÄRMUNG

Klaus-Jürgen Nordmann

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

AUS DER EXPERIMENTELLEN ABTEILUNG (Leiter: Prof. Dr. W. Brendel)
DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN
(Direktor: Prof. Dr. R. Zenker)

METHODISCHE PROBLEME UND BIOLOGISCHE BEFUNDE BEI
HYPOTHERMIE BIS 0 °C UND WIEDERAUFWÄRMUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Klaus - Jürgen N o r d m a n n
aus Berlin

München 1966

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.W.BRENDEL
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.R.ZENKER
Dekan:	Prof.Dr.R.ZENKER

Tag der mündlichen Prüfung: 14.6.1966

I n h a l t s a n g a b e

A) EINLEITUNG

B) METHODIK

C) ERGEBNISSE

I) Methodische Schwierigkeiten bei Anwendung einer extrakorporalen Zirkulation zur Auskühlung bis nahezu 0°C und Wiederaufwärmung

1) Narkose

2) Extrakorporaler Kreislauf

a) Körpergewicht und extrakorporaler Kreislauf

b) Spenderblut

c) Oxygenator

d) Perfusionsvolumen

e) Hämolyse

f) Temperaturverläufe

II) Biologische Befunde bei Auskühlung bis nahezu 0 °C und Wiederaufwärmung

1) Herzfrequenz

2) Kammerflimmern

3) arterieller Blutdruck

4) Elektroencephalogramm

5) pH und Alkalireserve

6) Elektrolyte

a) Veränderungen im Serum

b) Veränderungen in Organen

7) Überlebenschancen nach tiefer Hypothermie

D) DISKUSSION

E) ZUSAMMENFASSUNG

F) LITERATURVERZEICHNIS



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A) EINLEITUNG

Seit Einführung der Hypothermie in die praktische Medizin wird immer wieder versucht, die Auskühlung des Menschen und anderer warmblütiger Organismen bis zu Temperaturen um den Gefrierpunkt auszudehnen. Verlängerung der Wiederbelebenszeit des Gehirns (51), Verzögerung der Schockreaktion bei großen Blutverlusten oder schweren Traumen und das Abstoppen einer schweren Infektion sind dabei die Hauptziele solcher Versuche.

Die Möglichkeit, größere Warmblüter und den Menschen auf Temperaturen unter 20 °C ohne Gefährdung des Lebens auskühlen zu können, ist durch die Anwendung der extrakorporalen Zirkulation (19, 20, 53) sehr viel größer geworden, da durch sie der mit sinkender Temperatur schwächer werdende und in tiefer Hypothermie völlig erlöschende Kreislauf aufrechterhalten werden kann. Außerdem kann durch die extrakorporale Perfusion im Gegensatz zur Oberflächenauskühlung eine wesentlich schnellere Auskühlung und Wiedererwärmung erreicht werden (21). Durch die moderne Elektroschocktherapie können die Gefahren des während der Auskühlung und Wiedererwärmung auftretenden Kammerflimmerns oder Herzstillstands weitgehend vermindert werden.

Trotz aller Bemühungen mit modernsten Hilfsmitteln, die tiefe Hypothermie zu einer anwendbaren Methode der Medizin auszubauen, haben aber alle an Tieren und Mensch gewonnenen Ergebnisse immer wieder bestätigt, daß eine Auskühlung bis in die Nähe des Gefrierpunktes mit einer Verminderung der Überlebenschancen verbunden ist. Die Ursachen hierfür sind

noch nicht völlig geklärt.

Einerseits kann es sich um eine reine Temperaturwirkung handeln, andererseits ergeben sich durch die zur erfolgreichen Auskühlung und Wiederaufwärmung notwendigen Hilfsmittel, wie künstliche Beatmung und extrakorporalen Kreislauf, Verwendung von Spenderblut etc., weitere Schädigungseinflüsse, die für einen Mißerfolg nach tiefer Unterkühlung mitverantwortlich gemacht werden können.

Die folgende Arbeit soll einen Beitrag zu diesem Problem liefern. In der experimentellen Abteilung der chirurgischen Universitätsklinik in München wurden in den letzten zwei Jahren über 90 Unterkühlungsversuche mit Anwendung des extrakorporalen Kreislaufs durchgeführt. Die in diesen Versuchen beobachteten experimentellen Schwierigkeiten sollen zusammen mit den biologischen Befunden beschrieben werden.

B) M E T H O D I K

Zu diesen Versuchen wurden 91 Hunde beiderlei Geschlechts ohne Berücksichtigung der Rasse mit einem durchschnittlichen Gewicht von $11,0 \pm 2,1$ kg ausgewählt. Sie erhielten keinerlei Prämedikation.

Narkose:

Initiale Barbituratnarkose mit 20 mg/kg thiobarbitursaurem Natrium (Pentothal der Firma "Deutsche Abbot") intravenös. Anschließend Aufrechterhalten der Narkose mit Äther. In den ersten Versuchen wurde zum Teil Chloralose (80 - 100 mg/kg Körpergewicht) oder Brom-Chlor-Fluor-Äthan (Halothan der Firma Hoechst) verwandt.

Gerinnungshemmung:

Sowohl das Spendertier vor dem Entbluten als auch der Versuchshund vor dem Einbinden der Katheter erhielten 3 mg/kg Körpergewicht Mucoitin-Polysulfat (Heparin der Firma Novo) intravenös. Am Ende des Versuchs wurde die Gerinnungsfähigkeit mit langsam intravenös injiziertem Protaminsulfat wiederhergestellt.

Extrakorporales System:

Zur Anwendung gelangte eine partielle Perfusion (19) mit vollokklusiver Rollenpumpe und Gitteroxygenator bzw. in früheren Versuchen Scheibenoxygenator mit 30 Scheiben von 10 cm Durchmesser. Durchströmen des Oxygenators mit reinem Sauerstoff oder mit 97 % O_2 und 3 % CO_2 .

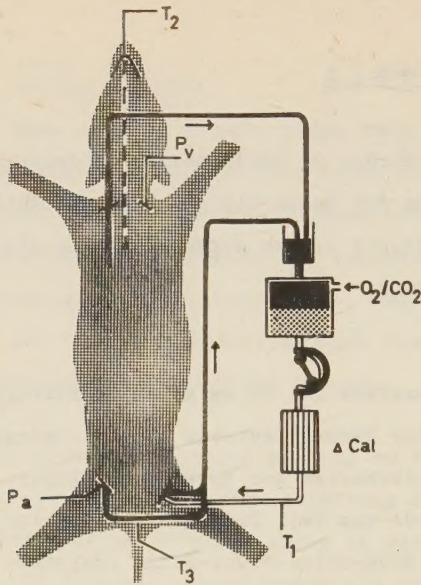


Abb. 1) Schematische Darstellung der Versuchsanordnung (Aus MESSMER et. al. (37)).

Partielle Perfusion:

Ein Teil des Körperkreislaufs wird von einer Herz-Lungen-Maschine übernommen. Das Verhältnis von künstlichem zu körpereigenem Kreislauf kann beliebig variiert werden. Im Falle unserer Versuche resultierte aus der partiellen Perfusion eine totale, sobald in tiefer Hypothermie das Herz seine Auswurfleistung einstellte, d. h. die "Herz-Lungen-Maschine" übernahm den gesamten Blutkreislauf.

- 1) Venöser Rückfluß: Hydrostatisch über je einen durch die rechte und linke vena femoralis in die untere Hohlvene vorgeschobenen Katheter von bestmöglicher Größe und mittels eines durch die rechte vena jugularis mit Hilfe eines Röntgensichtgerätes in den rechten Vorhof geschobenen Katheters. Dieser war an

- der Spitze zur Kontrastbildung mit Metall markiert.
- 2) Arterieller Zufluß: Über eine rostfreie Stahlkanüle in eine Femoralarterie.
 - 3) Füllung des Systems: 1000 ml Spenderblut, das zur Untersuchung der Blutgruppenverträglichkeit vorher mit dem Blut des Versuchshundes gekreuzt wurde. Zum Ausgleich eines Volumenverlustes wurde das System mit Spenderblut oder Blutersatzmittel (Macrodex oder Haemaccel) wieder aufgefüllt.
 - 4) Perfusionstechnik: Zu Beginn der Perfusion wurde das Verhältnis von körpereigenem und extrakorporalem Zeitvolumen je nach gewünschter Höhe ($J \leq 60 \text{ ml/kg.min}$) ins Gleichgewicht gebracht. Anschließend Kühlung des extrakorporalen Blutstroms. Der daraufhin eintretende Abfall der Herzaktivität wurde durch Erhöhung des Pumpvolumens ausgeglichen. Das Perfusionsvolumen wurde nach folgenden Gesichtspunkten reguliert:
 - a) Höhe des arteriellen und venösen Blutdrucks
 - b) Blutspiegel im Oxygenator als annäherndes Maß der venösen Rückflußmenge
 - c) Einteilung in high-flow- ($J > 60 \text{ ml/kg.min}$) und low-flow-Versuche ($J < 60 \text{ ml/kg.min}$).

Temperaturveränderungen:

In die arterielle Zuleitung des extrakorporalen Systems war ein Wärmeaustauscher eingeschaltet. Ein Temperaturregler erlaubte das Durchströmen des Wärmeaustauschers mit Wasser von konstanter Temperatur ($- 5^{\circ}\text{C}$ bis $+ 45^{\circ}\text{C}$).

Messungen: (siehe auch Abb. 1)

- a) Arterieller Druck (P_a) über einen durch die arteria femoralis in die Bauchaorta vorgeschobenen Katheter
- b) Venöser Druck (P_v) über einen durch die linke vena jugularis in die obere Hohlvene gelegten Katheter;
 P_a und P_v mittels eines Statham strain-gauge Elements
- c) Das Elektrokardiogramm in allen Versuchen in einer Ableitung
- d) Das Elektroencephalogramm in einigen Versuchen. Die Messungen a - c wurden auf einem Mehrfachschräber der Firma Hellige registriert, das EEG auf einem Schreiber der Firma Schwarzer
- e) Die Temperaturen des mittleren Oesophagusabschnittes (T_2), des Rektums (T_3), des arteriellen Perfusionsblutes (T_1), des venösen Rückflusses und in den zum Überleben bestimmten Versuchen die Temperaturen einzelner Hirnareale (Methode der Messung: Brendel 1960). Außerdem wurden in diesen Versuchen auch die Temperaturen verschiedener Organe und Muskelgebiete (Leber, Niere, Herz, Skelettmuskulatur) gemessen.
- f) An Blutanalysen in allen Versuchen die Haemolyse, in einigen Versuchen die pH-Werte mit einem pH-Meter der Firma Astrup, mit dem von ROSENTHAL (43) angegebenen Faktor auf 37 °C korrigiert, die Alkalireserve und die Serumelektrolyte mit einem Flammenphotometer der Firma Eppendorf. In den nicht zum Überleben bestimmten Versuchen wurden außerdem Natrium, Kalium und Wassergehalt einzelner Organe bestimmt (Bestimmungsmethode siehe MESSMER et. al. (37)).

Medikation:

- 1) 35 mg/kg Körpergewicht Chinidin bei Kühlbeginn
- 2) 4 %iges Natriumbikarbonat nach Bedarf zur Pufferung der auftretenden Acidose während der Wiedererwärmung
- 3) 1 - 2 Amp. Bemigrid (Eukraton der Firma Nordmark) als Analeptikum am Versuchsende bei zu starker Nachwirkung der Barbituratnarkose
- 4) 500.000 I. E. Supracillin in den "Überlebensversuchen".

C) ERGEBNISSE

I) METHODISCHE SCHWIERIGKEITEN BEI ANWENDUNG EINER EXTRA- KORPORALEN ZIRKULATION ZUR AUSKÜHLUNG BIS NAHEZU 0°C

Während der Auskühlung von Hunden bis nahezu 0 °C mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs können eine Reihe von Schwierigkeiten auftreten, die primär durch die notwendigen Hilfsmittel wie Narkose, extrakorporale Perfusion, und Spenderblut bedingt sind. Die Auswirkungen der Hypothermie können diese Probleme zum Teil erheblich verstärken.

1) Narkose:

In ersten Vorversuchen hatte sich bereits gezeigt, daß eine tiefe Auskühlung unter 10 °C bei reiner Barbituratnarkose (Pentothal oder Nembutal) Nachteile aufweist, die sich in zweierlei Hinsicht auswirken: Einmal war die Aufrechterhaltung eines extrakorporalen Kreislaufs während der Auskühlung wegen unzureichendem, venösem Rückfluß zum Oxygenator wesentlich schwieriger (15), zum anderen war die reflektorische Erregbarkeit der Tiere nach der Wiedererwärmung unter reiner Barbituratnarkose stets schlechter als unter den weiterhin erprobten Narkosen mit Chloralose, Halothan oder Äther. Wegen dieser negativen Erfahrungen wurde in den weiteren Versuchen zunächst die Halothan- und später die Äthernarkose bevorzugt, unter welchen die oben erwähnten Schwierigkeiten weitgehend vermieden wurden. Dabei war allerdings unter Halothan zu beobachten, daß der temperaturbedingte Herzstillstand bei der Auskühlung um einige Grad

früher eintrat als unter Äthernarkose, und somit die gewünschte partielle Perfusion bei höheren Körpertemperaturen in eine totale Perfusion übergang. Außerdem bestand zwischen den beiden Inhalationsnarkotika insofern ein Unterschied, als unter Halothan der arterielle Blutdruck bei höheren Temperaturen steiler abfiel als unter Äther, so daß die Gefahr einer Unterperfusion bezüglich des Sauerstoffbedarfs im Organismus bestand. Aus diesen Gründen und wegen der leichteren Steuerbarkeit wurde in allen folgenden Versuchen Äther verwendet. Jedoch auch unter Äther können die bei Halothan erwähnten Schwierigkeiten eintreten, wenn während der Auskühlung die Narkotikumzufuhr nicht frühzeitig gestoppt wird. Es hat sich nämlich gezeigt, daß bei Einhaltung des Narkosestadiums III vor der Auskühlung die Zufuhr von Äther spätestens bei einer Oesophagustemperatur von 30 °C völlig unterbunden werden muß, weil der mit sinkender Temperatur im Blut in immer größeren Mengen gelöste Äther genügt, eine ausreichende Narkose bis zu der Temperatur aufrechtzuerhalten, bei der die hypotherme Dämpfung des ZNS eine weitere Narkosezufuhr erübrigt. Auch nach einer 1 - 2-stündigen Perfusion unter 10 °C wird dieser im Blut gelöste Äther über den Oxygenator nicht völlig abgeraucht, so daß bei der Wiederaufwärmung noch eine ausreichende Narkosewirkung vorhanden ist. Eine zu tiefe Narkose bzw. eine zu lange Ätherzufuhr in tieferen Temperaturbereichen hatte außerdem stets eine nachhaltige Wirkung während der Wiedererwärmung; dies zeigte sich in zu spätem oder zu schwachem Einsetzen der Spontanatmung, in stark reduzierter, reflektorischer

Erregbarkeit und zu geringem arteriellem Druck. Um das Versuchstier vor zu großen Narkotikamengen zu bewahren, durfte auch die initiale, zur Intubation notwendige Pentothalnarkose nur kurz und sehr flach sein.

2) Extrakorporaler Kreislauf:

Bei der Anwendung einer extrakorporalen Perfusion zur Erzielung einer tiefen Hypothermie ergaben sich einige Schwierigkeiten, die im folgenden aufgezeigt werden sollen.

a) Körpergewicht und extrakorporaler Kreislauf:

Diesen Versuchen lag der Gedanke zugrunde, daß bei einer schnellen Auskühlung bis unter 10°C die Gefahren der Hypothermie sich nicht so stark auswirken können wie bei langsamer Auskühlung. Für die Erzielung einer optimalen Auskühlungsgeschwindigkeit und -tiefe ist das Verhältnis von Körperoberfläche und Perfusionsvolumen entscheidend: kleine Tiere können pro Körpergewicht mit einem relativ größeren Perfusionsvolumen perfundiert werden als große Tiere oder der Mensch. Für eine Perfusion mit optimaler Auskühlungsgeschwindigkeit, genügend hohem venösen Rückfluß und Einhaltung eines hohen Perfusionsvolumens erwiesen sich in diesen Versuchen Hunde mit einem Körpergewicht um 10 kg am geeignetsten. Trotzdem ergaben sich in einzelnen Versuchen Schwierigkeiten, Katheter mit ausreichendem Lumen in die entsprechenden Gefäße einzuführen, da auch bei vergleichbarem Gewicht ($11 \pm 2,1$ kg) die Gefäße beträchtliche Größenunterschiede aufwiesen. Daher konnte sich im Einzelfall ergeben, daß ein unzureichender venöser Rückfluß in den Oxygenator eintrat

und somit Spenderblut oder Blutersatzmittel zugeführt werden mußten. Durch eine zusätzliche Volumenzufuhr entsteht jedoch die Gefahr der Überperfusion (Retention des venösen Blutes), zu deren Beurteilung der zentralvenöse Druck bei der temperaturbedingten maximalen Lähmung des Vasomotorentonus in tiefer Hypothermie keine ausreichenden Kriterien liefert. Diese Volumenüberfüllung war in einer Reihe von Versuchen sicher für einen Mißerfolg verantwortlich zu machen.

b) Spenderblut:

Zur Füllung des extrakorporalen Systems waren 1000 ml Spenderblut nötig, das von nur einem vollheparinisiertem Spenderhund gewonnen wurde. Die Blutgruppenkompatibilität wurde vor dem Versuch durch Kreuzprobe bestimmt, womit es gelang, zumindest grobe Unverträglichkeiten vor Versuchsbeginn zu erkennen. Trotzdem wurden in 8 Versuchen Hämolyse von im Durchschnitt $337,6 \pm 104,3$ mg% gemessen und Erythrozytenagglutinationen oder überstarke Blut-sedimentierung im Oxygenator trotz sonst ausreichender Heparinisierung festgestellt, die nur durch mit der Kreuzprobe nicht erfaßte Blutgruppenunverträglichkeiten erklärt werden können. Ein feinerer Test für die Prüfung der Blutgruppenverträglichkeit ließ sich nicht durchführen, da für die bei Hunden bekannten, 10 verschiedenen Blutgruppen ohne Berücksichtigung der Untergruppen (19), keine entsprechenden Testseren vorhanden waren. Ein weiteres Problem ist die Zufuhr von Narkosemittel enthaltendem Spenderblut. Die Auswirkungen dieses

zusätzlichen Narkoseeinflusses - dieselben wie bei der zu langen Ätherzufuhr schon beschrieben - ließen sich am besten beobachten, wenn während der Kühlung oder Wiederaufwärmung große Mengen von barbiturathaltigem Spenderblut zugegeben werden mußten.

c) Oxygenator:

In den vorliegenden Versuchen wurden sowohl ein Scheiben- als auch ein Gitteroxygenator verwandt. Letzterer hat sich wesentlich besser bewährt. Bei dem Scheibenoxygenator ist zur Füllung ein größeres Volumen erforderlich. Außerdem bestand bei diesem stets die Gefahr einer Mikroluftembolie, da durch die sich drehenden Scheiben, insbesondere wenn diese nach längerer Versuchsdauer trotz Silikonisierung von einem Fibrinbelag benetzt waren, Gasblasen mitgerissen wurden, die dann im Zentralstrom des arteriell zuführenden Schlauches nur schwer zu erkennen waren. Auch bei Einschaltung der üblichen "Luftfallen" ist es bei einem System, das unter hohem Druck steht, nicht immer möglich, dies zu verhindern. Außerdem wurde mit dem Scheibenoxygenator bei hohem Perfusionsvolumen eine stärkere Hämolyse verursacht als mit dem Gitteroxygenator.

d) Perfusionsvolumen:

Das biologische Problem eines adäquaten Perfusionsvolumens in tiefer Hypothermie wird später erörtert werden. An dieser Stelle sollen nur die technischen Schwierigkeiten besprochen werden, die unabhängig von

der allgemeinen Problematik eines extrakorporalen Kreislaufs durch die spezifischen Wirkungen der Temperatursenkung zustande kommen. Dies ist vor allem die auch von anderen Autoren gemachte Erfahrung, daß während der Auskühlung zwischen 25 und 10 °C das Tier aus dem System bis zu 30 ml/kg Körpergewicht an Volumen aufnimmt, das venös nicht mehr zurückfließt (26, 30, 31, 40). Dadurch ist man gezwungen, wenn ein hohes Zeitvolumen gefordert wird, Spenderblut oder Blutersatzmittel zuzuführen, was zu der schon oben erwähnten Überperfusion führen kann. Der geringe venöse Rückfluß wurde weiterhin noch dadurch vermindert, daß mit sinkender Temperatur die verwandten venösen Kunststoffkatheter erstarrten, wodurch sich die Venenwand durch hydrostatischen Sog an die Öffnung des starren Katheters anlegte und ihn damit verschloß. Einige Mißerfolge können durch diese Volumenüberfüllung erklärt werden, wofür auch die nach der Wiederaufwärmung autopsisch festgestellten Stauungssymptome abdominaler Organe sprechen.

- Bei schneller Auskühlung (in höchstens 20 Minuten unter 10 °C Oesophagustemperatur) trat die oben erwähnte Volumenretention seltener bzw. abgeschwächt auf. Unterhalb 10 °C war es nahezu immer möglich, ein Gleichgewicht von arterieller Zufuhr und venösem Rückfluß einzuhalten. Zeigten die Versuchstiere während der Aufwärmung eine gute Wiederkehr des arteriellen Drucks, der Spontanatmung und der reflektorischen Erregbarkeit, so erschien das aufgenommene Volumen gegen Ende der

Aufwärmung wieder fast vollständig im Oxygenator. - Nicht zuletzt soll darauf hingewiesen werden, daß in jedem Fall ein genügend großer Katheter über die rechte Jugularvene mit Hilfe eines Röntgensichtgerätes in den rechten Vorhof gelegt wurde, um eine Dilatation des rechten Herzens zu vermeiden.

e) Hämolyse:

In den Tabellen 1 und 2 sind die Hämolysewerte von 4 Normothermie- und 6 Hypothermieversuchen in Abhängigkeit von der Perfusionszeit eingetragen. Die Tabelle 2 ist in drei Spalten aufgeteilt: I. Perfusionszeit bis zum Erreichen von 10 °C Oesophagustemperatur, II. von diesem Zeitpunkt bis zur Wiedererwärmung und III. bis zum Ende der Wiedererwärmung. Bei den normotherm perfundierten Kontrolltieren (Tab. 1) wurde die Aufteilung den Zeiten der Spalten I und II aus Tabelle 2 (Hypothermie) entsprechend vorgenommen. Die Versuche wurden nur nach dem Gesichtspunkt ausgewählt, ob zeitlich vergleichbare Hämolysemessungen vorhanden waren. Bei der Gegenüberstellung der beiden Tabellen zeigt sich, daß sich die durchschnittlichen Hämolyse-Zeit-Werte der entsprechenden Spalten kaum unterscheiden, d. h. nach entsprechender Kühl- bzw. Perfusionsdauer von 114,1 min. (Spalte I und II der Tabelle 2) und 116,1 min. (Spalte I und II der Tabelle 1) 1,067 mg% bzw. 1,043 mg% pro Minute. Auffallend ist allerdings der erneute, starke Hämolyseanstieg von 2,836 mg%/min. nach der Wiedererwärmung (Tab. 2). Dieser erneute Anstieg findet sich jedoch nicht bei normotherm perfundierten Tieren, auch wenn die Perfusionsdauer um die gleiche Zeit verlängert wird.

Tabelle 1 Hämolyse (mg%) und Hämolyse/Zeitquotient (mg%/min) von 4 normo-therm perfundierten Versuchstieren (näheres siehe Text).

Versuchs-Nr.	Abschnitt I		Abschnitt II	
	mg%	min	mg%	mg%/min
31	60.10	23	20.58	0.229
32	161.88	35	5.17	0.065
33	69.67	20	117.85	1.179
34	33.41	13	15.38	0.149
Mittel	± 81.27 ± 55.90	± 22.8 ± 9.2	± 39.75 ± 52.48	± 0.406 ± 0.716

Tabelle 2 Hämolyse (mg%) während Auskühlung-, Tiefkühl- und Aufwärmungszeit (min) und Hämolyse/Zeitquotient in 6 Hypothermieversuchen.

Vers.-Nr.	I) Kühlung bis 10 °C			II) Tiefkühlung			III) Aufwärmung		
	mg%	min	mg%/min	mg%	min	°C	mg%	min	mg%/min
27	154.1	24	6.421	23.3	41	5.6	101.0	36	2.806
58	39.6	25	1.584	6.7	60	4.2	124.3	35	3.551
69	103.6	20	5.180	22.9	120	1.5	106.3	30	3.543
75	97.2	15	6.480	40.3	105	1.2	47.5	45	1.056
77	61.9	20	3.095	26.5	110	0.4	51.8	20	2.590
78	105.6	40	2.640	48.2	105	1.3	104.0	30	3.467
Mittel	± 93.7 39.6	± 24.0 8.6	± 4.233 2.081 +	± 28.0 14.6	± 90.1 31.9	± 2.4 2.0	± 89.2 31.7	± 33.0 8.3	± 2.836 0.952

f) Temperaturverläufe:

In der Abbildung 2 sind die in einem typischen Versuch fortlaufend registrierten Temperaturen des zugeführten, arteriellen und des abströmenden, venösen Blutes sowie die Oesophagus-, Rektal- und Hirntemperatur aufgetragen.

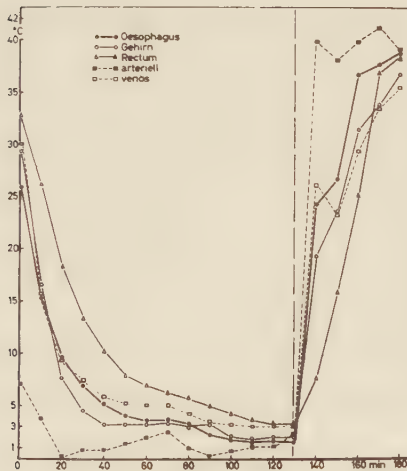


Abb. 2) Typische Temperaturverläufe während Auskühlung und Wiederaufwärmung in einem einzelnen Versuch.

Deutlich wird erkennbar, daß eine Angleichung aller gemessenen Temperaturen an die konstant sehr niedrig gehaltene (0 - 3 °C) arterielle Perfusionsbluttemperatur erst allmählich eintritt. Dabei folgen die Oesophagus- und Hirntemperatur am schnellsten, die Rektal-

temperatur am langsamsten. Die Temperatur des venösen Rückflußblutes - gemessen in dem Katheter, der direkt im rechten Vorhof lag - blieb dabei nur gering über der Oesophagustemperatur. In gleicher Weise hinken die Temperaturen bei der Wiedererwärmung denen des zugeführten, arterialisierten Blutes nach. Die Temperatur des venösen Rückflußblutes konnte der durchschnittlichen Herztemperatur gleichgesetzt werden, was durch eine Anzahl von Stichproben bestätigt wurde. Zwischen Oesophagus- und Rektaltemperatur bestanden Differenzen bis zu 10°C . (Hierbei ist jedoch darauf zu achten, daß der Rektalfühler wirklich der Darmwand anliegt und nicht von Kotballen umgeben wird.) In dem Teil der Versuche, die nur zur Tiefkühlung und nicht zur Wiedererwärmung bestimmt waren und bei denen am Versuchsende das Gehirn zur Bestimmung der Elektrolyt- und Wassergehalte entnommen wurde, sind die Endtemperaturen einzelner Hirnareale gemessen worden, wobei sich deutliche Unterschiede zeigten, die der folgenden Tabelle 3 zu entnehmen sind.

Berechnet man aus diesen Versuchen die mittlere Auskühlungsgeschwindigkeit, so erhält man bis 10°C Oesophagustemperatur $1,14^{\circ}/\text{min}$, bis zum Erreichen der tiefsten Temperatur von im Mittel $2,9 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$ Werte von $0,22^{\circ}/\text{min}$ und während der Wiedererwärmung bis 35°C $1,64^{\circ}/\text{min}$.

Tabelle 3

Temperaturen einzelner Hirnareale, sowie des arteriellen Perfusions-
blutes und des mittleren Oesophagusabschnittes (mit jeweiligem
Minimum und Maximum) am Ende verschieden langer Kühlzeiten und am
Ende der Wiedererwärmung nach 120 min Kühlzeit.

Temperaturen °C	Mittelwerte (n = 7) Kühlzeit 70 min	Mittelwerte (n = 7) Kühlzeit 120 min	Mittelwerte (n = 9) Kühlzeit 120 min u. Wiedererwärmung
re. frontal	4.8 (3.6 - 5.6)	3.7 (2.0 - 5.8)	34.7 (29.4 - 37.1)
li. frontal	5.0 (3.9 - 5.8)	3.4 (1.9 - 5.6)	34.5 (19.6 - 37.5)
re. occipital	4.7 (2.9 - 5.9)	2.9 (1.5 - 5.0)	34.6 (30.4 - 38.0)
li. occipital	4.4 (2.4 - 5.9)	2.8 (1.4 - 4.9)	34.5 (30.2 - 37.7)
Medulla oblongata	4.1 (2.5 - 5.4)	2.6 (1.3 - 4.4)	34.8 (30.4 - 38.1)
Kleinhirn	4.3 (2.5 - 5.5)	2.5 (1.2 - 4.3)	34.8 (30.2 - 37.7)
Apex	3.5 (1.4 - 4.7)	2.6 (1.1 - 4.3)	-
arterielles Blut	1.6 (0.5 - 2.8)	2.1 (1.0 - 3.9)	39.4 (36.2 - 42.0)
Oesophagus	2.7 (0.8 - 4.8)	1.3 (0.0 - 2.5)	35.2 (32.7 - 36.9)

II) BIOLOGISCHE BEFUNDE BEI AUSKÜHLUNG BIS 0 °C UND

WIEDERAUFWÄRMUNG

1) Herzfrequenz:

Ein wesentlicher Effekt der Hypothermie ist das Absinken der Herzfrequenz, die unter den vorliegenden Bedingungen in Abhängigkeit zur Temperatur nicht linear sondern exponentiell abfiel. Im Durchschnitt aller Versuche war ab 5 °C auch im EKG keine Herzaktion mehr festzustellen. In Einzelversuchen waren jedoch Zeichen einer elektrischen Herz-tätigkeit bis zu Herztemperaturen von 2 °C im EKG zu erkennen. Die Spontanatmung sistierte in diesen Versuchen zwischen 15 und 20 °C, ihre Wiederkehr lag zwischen 20 und 37 °C sehr unterschiedlich. - Die Temperaturabhängigkeit der Herz-frequenz-Mittelwerte aus den Versuchen, die bis unter 5 °C noch eine regelmäßige, wenn auch stark verlangsamte Herz-frequenz aufwiesen, ist aus Abbildung 3 zu ersehen, in der die Herzfrequenz gemäß der Arrhenius'schen Temperaturab-hängigkeit als Logarithmus gegen den reziproken Wert der absoluten Herztemperatur aufgetragen ist (27, 51). Dabei ist auffallend, daß sich hierbei zwei sich bei 6,5 °C schneidende Geraden ergeben. Die diesem Knick entsprechende Änderung der Aktivierungsenergie bzw. Wärmetönung (μ der Arrhenius'schen Gleichung, wobei

$$\mu = \frac{4,574 \cdot T_2 \cdot T_1}{T_2 - T_1} (\log K_2 - \log K_1) \text{ ist) kann aus den in die}$$

Kurve eingetragenen Werten entnommen werden.

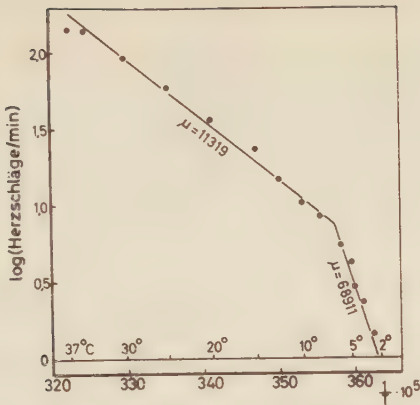


Abb. 3) Logarithmus der Herzfrequenz in Abhängigkeit vom reziproken Wert der absoluten Herztemperatur (Mittelwerte aus 11 Versuchen).

Während der Wiedererwärmung stellte sich die Herzaktion zwischen 15 °C und 20 °C spontan wieder ein. Dabei wurde in ihrer Wiederkehr kein Unterschied gefunden, unabhängig davon, ob das Herz unterhalb 5 °C noch geschlagen hatte oder nicht. Auffallend waren jedoch die Unterschiede bei den Tieren, die nach der Wiedererwärmung überlebten oder starben. Obwohl beide Gruppen unter gleichen Bedingungen gekühlt, aufgewärmt und perfundiert wurden, setzte bei ersteren die Herz-
tätigkeit bereits bei 15 °C ein, während bei den Tieren, die kurz nach der Wiedererwärmung starben, das Herz erst bei 20 °C mit einem wesentlich langsameren Frequenzanstieg zu schlagen begann.

2) Kammerflimmern:

Auch bei der Anwendung eines extrakorporalen Kreislaufs zur schnellen Auskühlung und Wiedererwärmung mit Aufrechterhaltung der Zirkulation ergeben sich wie bei der Oberflächenkühlung kritische Temperaturbereiche, während denen Kammerflimmern auftreten kann. In diesen Versuchen zeigte sich bei der Auskühlung in 4 von 51 Fällen trotz Gaben von Chinidin bei im Mittel $14,6 \pm 1,7$ °C Kammerflimmern.

(Diese Temperaturangabe ist der Wert des venösen Rückflußblutes, das wie durch Direktmessung bestätigt, der durchschnittlichen Herztemperatur gleichzusetzen ist.) Bei zwei dieser Tiere war das Flimmern dadurch zu beherrschen, daß sie sofort in den Bereich des Herzstillstandes unter 5 °C gekühlt wurden. Von den beiden anderen Tieren gelang es bei einem, durch mehrmaliges, intrathorakales Defibrillieren eine normale Herzaktion zu erreichen, das Flimmern des vierten Hundes konnte mit keiner dieser Methoden unterdrückt werden.

Bei der Wiedererwärmung trat in 13 von 35 Fällen bei im Mittel $20,2 \pm 5,2$ °C Kammerflimmern auf. (Dies waren vorwiegend Tiere, die mit sehr niedrigem Perfusionsvolumen perfundiert worden waren). Bei diesen Tieren zeigte sich zuerst ein Wiedereinsetzen der normalen Herzaktion, die im Laufe der weiteren Aufwärmung in einem weiten Temperaturbereich in Kammerflimmern überging, wodurch auch die stärkere Streuung der Temperaturen gegenüber der Angabe bei der Auskühlung bedingt sein dürfte. Hier waren in nur 3 Fällen extra- und intrathorakale Elektroschocks einschließlich Herz-Massage und Medikation erfolglos. Bei zwei Tieren konnte durch kurzes Wiederkühlen und -aufwärmen mit an-

schließlichem Defibrillieren das Flimmern beherrscht werden. Bei den restlichen 8 Hunden war eine regelrechte Herzaktion mit einem oder mehreren Elektroschocks ohne Zurückbleiben von Rhythmusstörungen zu erreichen. Oberhalb 30 °C trat bei der Wiedererwärmung nie mehr spontanes Kammerflimmern ein.

3) Arterieller Blutdruck:

Auf das Verhalten des arteriellen Blutdrucks soll hier nur kurz eingegangen werden. Während der Auskühlung trat - unabhängig von der Höhe des Perfusionsvolumens - zwischen 30 und 20 °C regelmäßig der aus der Literatur bekannte Blutdruckabfall ein (6, 7, 8, 9, 10, 17, 30, 45, 39); unterhalb 10 °C blieb der arterielle Druck bei konstantem Perfusionsvolumen und konstanter Temperatur auf gleicher Höhe oder stieg leicht an. (Abb. 4).

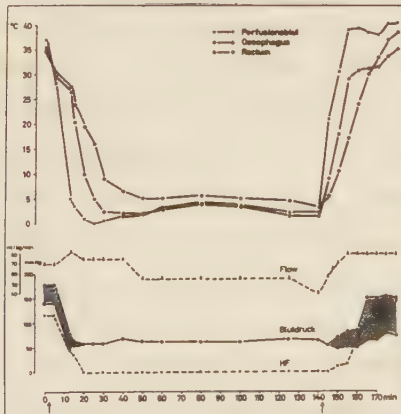


Abb. 4) Verlauf von Herzfrequenz, arteriellem Blutdruck, Perfusionsvolumen und Temperaturen (Perfusionsblut, Oesophagus und Rektum) in einem typischen Versuch (Aus MESSMER et. al. 37).

Bei der Wiedererwärmung war in allen Versuchen, in denen Spontanatmung und reflektorische Erregbarkeit bei Temperaturen zwischen 25 und 28 °C einsetzten und sich mit steigender Temperatur verstärkten, auch ein kontinuierlicher Blutdruckanstieg zu beobachten. Demgegenüber zeigte sich ein wesentlich geringerer Blutdruckanstieg bei den Tieren, bei denen eine starke Beeinträchtigung der reflektorischen Erregbarkeit bestand.

4) Elektroencephalogramm:

In einer Reihe von Versuchen wurde das Elektroencephalogramm fortlaufend registriert. Dabei war festzustellen, daß bei einigen Tieren noch bei Oesophagustemperaturen unter 5 °C ein positives, allerdings stark reduziertes EEG erkennbar war. In den anderen Versuchen erlosch die elektrische Aktivität zwischen 10 und 5 °C. Auf der Suche nach einer Erklärung ergaben sich erhebliche Unterschiede in dem Produkt aus Perfusionsvolumen und arteriellem Druck. In der Abbildung 5 ist dieses Fluß-Druck-Produkt in Abhängigkeit zur Oesophagustemperatur während der Auskühlung aufgetragen. Die obere, durch ausgefüllte Kreise bezeichnete Kurve entspricht den Tieren, die unterhalb 5 °C noch ein positives EEG erkennen ließen; sie wurden alle mit hohem Minutenvolumen perfundiert, d. h. mit mehr als 60 ml/kg.min (5 Versuche). Die untere, mit ausgefüllten Dreiecken bezeichnete Kurve, gibt die Werte der Versuchstiere wieder, bei denen bei dieser Temperatur kein EEG mehr zu registrieren war (6 Versuche); bei ihnen lag das Perfusionsvolumen weit unterhalb der oben genannten Grenze. Die unterbrochene Kurve zeigt die Werte der Überlebens-tiere. Sie liegt bis

25 °C im Bereich der EEG-positiven Tiere, dann zwischen beiden Kurven.

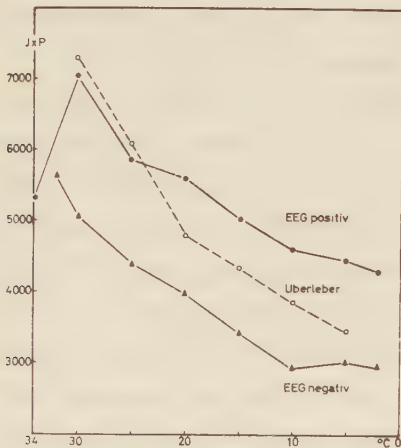


Abb. 5) JxP-Abhängigkeit (Produkt aus Perfusionsvolumen und arteriellem Druck) von der Oesophagustemperatur (Mittelwerte aus je 6 Versuchen, in denen die Tiere unterhalb 5 °C ein positives oder negatives EEG erkennen ließen).

5) pH und Alkalireserve:

Die bei 6 Tieren während der Auskühlung und Wiedererwärmung gemessenen, auf 37 °C korrigierten pH-Werte sind in Tabelle 4 mit ihren entsprechenden Korrekturfaktoren (43) und Streuwerten eingetragen. Es wurden nur Werte von 25 °C bis zur tiefsten Temperatur und wieder bis 25 °C während der Wiedererwärmung berücksichtigt, da die oberhalb diesen Temperaturen liegenden Werte durch den Einfluß der Narkose, der Atmung und des extrakorporalen Kreislaufs zu stark streuten.

Von 25 °C bis zum Ende der tiefen Hypothermie nach Erreichen von 5 °C ergab sich ein korrigierter pH-Anstieg um 0,332; während der Wiedererwärmung bis 25 °C fielen die Werte um 0,295 wieder bis etwa in den entsprechenden Bereich während der Auskühlung. (Tabelle 4).

In späteren Versuchsserien, bei denen die Tiere 120 min mit hohem oder niedrigem Perfusionsvolumen ausgekühlt und nicht wiedererwärmt wurden, sind sowohl die Alkalireserve als auch der pH-Wert bestimmt worden, wobei in einer Serie der Oxygenator mit reinem Sauerstoff (Abb. 6), in einer anderen (Abb. 7) mit einem O₂-CO₂-Gemisch (97:3 %) durchströmt wurde. Die Proben wurden bei Kühlbeginn (K auf der Abszisse) und fortlaufend bis zum Versuchsende bei 120 min abgenommen und gemessen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß die Werte der ersten 120 min innerhalb des starken Abfalls der Körpertemperatur auf durchschnittlich 7,3 °C liegen, während die folgenden Werte in dem Versuchsabschnitt liegen, in dem die Temperatur nur mehr langsam und gering auf im Durchschnitt $1,6 \pm 1,4$ °C absank. Zur Beurteilung der stark temperaturabhängigen pH-Werte (siehe auch Tabelle 4) muß vorausgeschickt werden, daß sich die Temperaturen der vier Gruppen aus Abbildung 6 und 7 bis zum Zeitpunkt 20 min nach Kühlbeginn nur maximal um 3 °C, bis zum Versuchsende bei 120 min nur um höchstens 1,5 °C voneinander unterscheiden. In beiden Abbildungen 6 und 7 sind die Ergebnisse des pH und der Alkalireserve in high- und low-flow-Serien aufgeteilt.

Tabelle 4

Korrigierte und unkorrigierte pH-Werte (Korrektur nach ROSENTHAL) während der Kühlung und Wiederaufwärmung (Mittelwerte und Streuwerte aus 6 Versuchen).

pH-Werte	K ü h l u n g					W ä r m u n g					
	Temperatur °C	25°	20°	15°	10°	5°	5°	10°	15°	20°	25°
korrigiert		7.446 + 0.044 ±	7.523 + 0.072 ±	7.577 + 0.084 ±	7.640 + 0.141 ±	7.698 + 0.109 ±	7.768 + 0.330 ±	7.695 + 0.200 ±	7.623 + 0.214 ±	7.528 + 0.192 ±	7.473 + 0.155 ±
Rosenthalfaktor		0.176	0.250	0.323	0.397	0.470	0.470	0.397	0.323	0.250	0.176
unkorrigiert		7.270	7.273	7.254	7.243	7.228	7.298	7.298	7.300	7.278	7.297

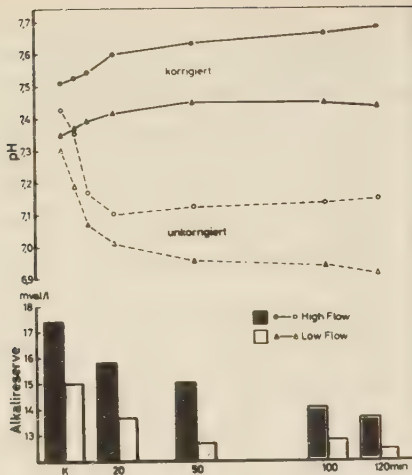


Abb. 6) pH und Alkalireserve während der gesamten Kühlzeit von He 2 mit hohem ($J > 60$ ml/kg.min) und niedrigem ($J < 60$ ml/kg.min) Minutenvolumen perfundierten Hunden mit 100 % Sauerstoff im Oxygenator (pH-Korrektur nach ROSENTHAL).

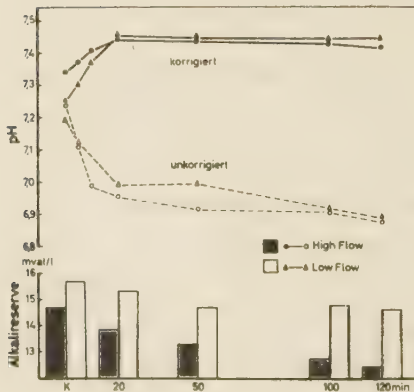


Abb. 7) pH und Alkalireserve während der gesamten Kühlzeit von 4 mit hohem ($J > 60$ ml/kg.min) und 3 mit niedrigem ($J < 60$ ml/kg.min) Minutenvolumen perfundierten Hunden mit 97 % Sauerstoff und 3 % CO_2 im Oxygenator (pH-Korrektur nach ROSENTHAL).

In Abbildung 6 - Versuche ohne CO_2 im Oxygenator - fallen die höheren Alkalireserve- und pH-Werte der mit high-flow perfundierten gegenüber den mit low-flow perfundierten Tieren auf. Der Abfall der Alkalireserve gibt dabei einen Hinweis auf die Menge an vorhandenen sauren Metaboliten, während der pH-Anstieg ein primär temperaturbedingter Vorgang ist, wie auch aus Tabelle 4 ersichtlich ist. Der nach 20 min Perfusionsdauer ansteigende pH-Wert läßt eine durch den Oxygenator respiratorisch überkompensierte, metabolische Azidose vermuten. Bei niederem Perfusionsvolumen wurden durch die respiratorische Kompensation nahezu normale pH-Werte erreicht, sofern die pH-Korrektur mit dem ROSENTHAL-Faktor die Verhältnisse richtig wiedergibt.

In Abbildung 7 - Versuche mit 3% CO_2 im Oxygenator - zeigen die pH-Kurven gleiche Verläufe, während die Alkalireservewerte deutlich verschieden sind: diese ergeben bei den low-flow-Versuchen Werte, die erheblich über denen der high-flow-Gruppe liegen.

Bei dem Vergleich der beiden Serien ohne (Abb. 6) und mit CO_2 (Abb. 7) im Oxygenator ist am auffälligsten der Unterschied der Alkalireserve der low-flow-Gruppe: die durch relative Unterperfusion bedingte, metabolische Azidose wird in beiden Versuchsserien (mit und ohne CO_2) annähernd kompensiert, wobei in den Versuchen mit 3 % CO_2 die Alkalireserve überraschenderweise weniger stark absank als in den Versuchen ohne CO_2 .

6) Elektrolyte:

In der Mehrzahl aller Versuche wurden im Serum sowohl Natrium als auch Kalium bestimmt (Abb. 8 und 9), in einigen Versuchen, in denen die Tiere nicht wiedererwärmt wurden, auch deren Gehalt im Gehirn und verschiedenen Organen (Tab. 5, 6, 7).

a) Veränderungen im Serum:

In allen unter diesen Bedingungen durchgeführten Versuchen waren nur geringe Veränderungen des Serumnatriums zu verzeichnen. Auffallend war lediglich der um 10 mval/l über der Norm liegende Wert der normotherm perfundierten Kontrolltiere (Abb. 8). Der geringe Anstieg bei den unterkühlten Tieren bis zum Versuchsende dürfte vorwiegend durch die Zugaben von 4 %igem Natriumbikarbonat während der Wiederaufwärmung bedingt sein.

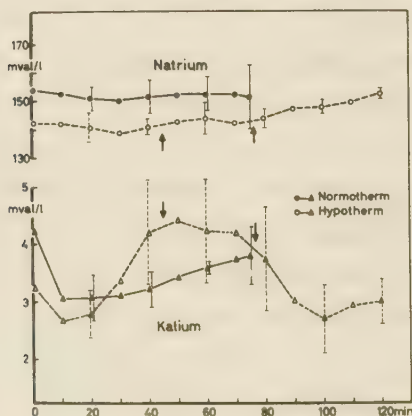


Abb. 8) Verhalten von Natrium und Kalium im Serum (Mittelwerte aus 5 Hypothermieversuchen und 4 Normothermie-Kontrollversuchen. Näheres siehe Text).

Das Serumkalium zeigt in beiden Gruppen einen initialen Abfall, wobei die Werte der Kontrolltiere bis zum Versuchsende wieder dem Ausgangswert zustreben. Der in Abbildung 8 eingetragene Kaliumwert zum Zeitpunkt 0 min liegt bei den unterkühlten Tieren deshalb niedriger, da dies dem Kühl- und nicht wie bei den Kontrolltieren dem Perfusionsbeginn entspricht, d. h. es sind mindestens 10 min normothermer Perfusion vorausgegangen. Weiterhin ist in Abbildung 8 eine deutliche Temperaturabhängigkeit des Kaliums zu erkennen: der höchste Wert liegt bei im Mittel 50 min, kurz vorher war die tiefste Temperatur mit durchschnittlich $4,9^{\circ}\text{C}$ erreicht (erster Pfeil); bis zum Zeitpunkt der Wiedererwärmung (zweiter Pfeil) bei im Durchschnitt 77 min ist die Temperatur wieder auf im Mittel $8,6^{\circ}\text{C}$ angestiegen und hat zum Zeitpunkt 100 min 30°C erreicht. Deutlicher wird diese Abhängigkeit jedoch, wenn die Werte nicht zur Perfusionszeit, sondern zur Oesophagustemperatur aufgetragen wurden (Abbildung 9).

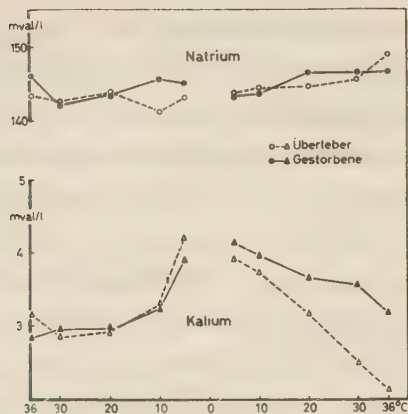


Abb. 9) Verhalten von Natrium und Kalium im Serum während Auskühlung und Wiederaufwärmung von 5 Überlebens- und 8 nach Versuchs-ende verstorbenen Tieren in Abhängigkeit zur Oesophagustemperatur.

Dabei ergaben sich während der Wiedererwärmung deutliche Unterschiede zwischen den Tieren, die überlebten und solchen, die kurze Zeit nach Versuchsende verstarben. Bei ersteren war das Abfallen des Kaliums mit steigender Temperatur wesentlich steiler, so daß bei einer Oesophagustemperatur von 36 °C der Ausgangswert weit unterschritten wurde. Beide Kurven unterscheiden sich ab 25 °C signifikant.

b) Veränderungen in Organen:

In Stichversuchen wurden der Natrium- und Kaliumgehalt von Gehirn, Leber und Herz bestimmt; die entsprechenden Werte sind in den nachfolgenden Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführt. Da hierzu nur wenige, orientierende Versuche

Tabelle 5

Wasser-, Natrium- und Kaliumdifferenz zu den Normalwerten des Hirn-
gewebes am Ende von unterschiedlichen Kühlzeiten bei hohem und
niedrigerem Perfusionsvolumen und am Ende der Wiederaufwärmung nach
120 min Kühlzeit (Wasser in % des Feuchtgewichts, Natrium und Kalium
in mval/1000 g Trockengewicht).

	Normal- Werte "	Ende der Auskühlung				Ende der Wiedererwärmung	
		70 min		120 min		Normal- Werte "	120 min low flow high flow
		low flow	high flow	low flow	high flow		
Wasser	76.06	+ 0.54	+ 0.14	+ 0.92	+ 1.16	76.13	+ 0.57 + 0.17
Natrium	180.7	+ 0.2	- 2.9	+ 18.4	+ 34.8	204.6	- 18.2' - 3.9
Kalium	309	+ 14	+ 12	+ 14	+ 12	380	- 34 - 34

" Normalwerte von Sommertieren

" Normalwerte von Wintertieren

Tabelle 6

Wasser-, Natrium- und Kaliumdifferenz zu den Normalwerten des Lebergewebes am Ende von unterschiedlichen Kühlzeiten bei hohem und niederem Perfusionsvolumen und am Ende der Wiederaufwärmung nach 120 min Kühlzeit (Dimensionen wie in Tabelle 5).

	Normal- Werte "	Ende der Auskühlung				Ende der Wiederaufwärmung		
		70 min		120 min		Normal- Werte "	120 min	
		low flow	high flow	low flow	high flow		low flow	high flow
Wasser	69.91	+ 3.14	+ 0.71	+ 4.28	+ 3.87	71.40	+ 1.85	+ 1.86
Natrium	123.4	+ 96.0	+ 59.2	+ 109.4	+ 77.4	153.8	- 0.6	+ 9.6
Kalium	251	- 7	- 11	- 29	- 11	312	+ 24	+ 13

" Normalwerte von Sommertieren

" " Normalwerte von Wintertieren

Wasser-, Natrium- und Kaliumdifferenz zu den Normalwerten des Herzmuskelgewebes am Ende von unterschiedlichen Kühlzeiten bei hohem und niederem Perfusionsvolumen und am Ende der Wiederaufwärmung nach 120 min Kühlzeit (Dimensionen wie in Tabelle 5).

Tabelle 7

	Ende der Auskühlung						Ende der Wiedererwärmung	
	Normal- Werte "	70 min		120 min		Normal- Werte "	120 min low flow	high flow
		low flow	high flow	low flow	high flow			
Wasser	77.58	+ 0.58	+ 0.29	+ 1.50	+ 1.25	77.82	+ 1.88	+ 0.72
Natrium	172.9	+ 25.9	+ 14.3	+ 58.9	+ 35.0	183.8	+ 26.9	+ 10.3
Kalium	368	- 12	- 9	- 21	- 21	404	- 29	- 14

" Normalwerte von Sommertieren

" " Normalwerte von Wintertieren

durchgeführt wurden, ist in diesen Tabellen auf eine Berechnung der Streuwerte verzichtet worden. (Ausführliche Beschreibung der Bestimmungsmethode siehe MESSMER et. al. 37). Die in Tabelle 5, 6, und 7 wiedergegebenen Befunde lassen deutlich erkennen, daß sich auch im Gewebe schwerwiegende Veränderungen im Wasser- und Elektrolytgehalt in tiefer Hypothermie ausbilden, die eindeutig sowohl von der Dauer der Auskühlung als auch von der Höhe des Perfusionsvolumens abhängen: grundsätzlich findet sich im Gewebe ein höherer Natrium- und Wassergehalt je länger die Auskühlung andauert und ebenso zeigt sich in Leber und Herz unter demselben Kriterium ein Kaliumverlust, während im Gehirn eine Kaliumaufnahme beobachtet wird. Auffallend ist hierbei, daß in allen drei Organen nach 70 min Auskühlung unter 10 °C Oesophagustemperatur die Veränderungen bei Verwendung eines hohen Perfusionsvolumens am geringsten sind. (Es sind dies Versuchsbedingungen, bei denen auch die Überlebenschancen am größten waren). In Bezug auf das Gehirn muß betont werden, daß nach den systematischen Untersuchungen von REULEN (42) und seiner Arbeitsgruppe ein Wasserzuwachs von mehr als 1,4 % bei Ratten bereits als letales Hirnödem angesehen werden muß. Die direkt nach der Aufwärmung erhaltenen Werte lassen eine nur teilweise Restitution vermuten.

7) Überlebenschancen nach tiefer Hypothermie:

Aus den vorausgegangenen Kapiteln war schon ersichtlich, welche Bedeutung dem Perfusionsvolumen für die während der Kühlung und Wiedererwärmung auftretenden Reaktionen des arteriellen Blutdrucks, des Säure-Basen-Haushaltes und der Gewebselektrolyte zukommt. Noch deutlicher wird dieser Zusammenhang, wenn aus dem eigenen Versuchsmaterial die Abhängigkeit der Überlebenschancen von der Höhe des Perfusionsvolumens geprüft wird. In einer speziellen Vergleichsserie, in der die Versuchsbedingungen außer der Höhe des Perfusionsvolumens völlig konstant gehalten wurden - vor allem die Kühldauer unter 10 °C Oesophagustemperatur und die Tiefe der Auskühlung waren von gleicher Größe - ergab sich, daß nur Tiere mit hohem Perfusionsvolumen ohne Zeichen nachfolgender Schädigung überlebten. Wie aus Abbildung 10 ersichtlich, resultierte aus dem niedrigen Perfusionsvolumen auch ein wesentlich niedrigerer, arterieller Systemdruck als in der Vergleichsgruppe bei Verwendung eines hohen Perfusionsvolumens. Auch am Ende der Wiedererwärmung unterschieden sich die Druckwerte noch um 20 mm Hg.

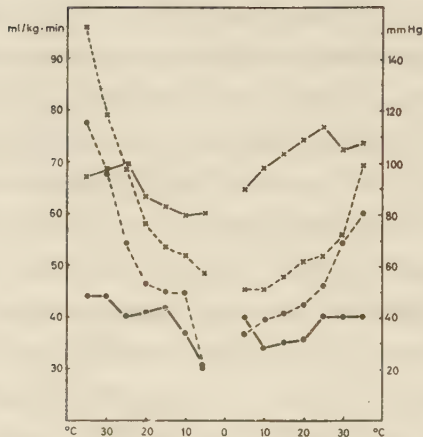


Abb. 10) Perfusionsvolumen (durchgezogene Kurve) und arterieller Druck (gestrichelte Kurve) während Auskühlung und Wiedererwärmung von 5 Überlebens- (x—x) und 5 verstorbenen Tieren (•—•) in Abhängigkeit zur Oesophagustemperatur.

In der Tabelle 8 sind aus dem vorhandenen Versuchsmaterial diejenigen Experimente ausgewählt, bei denen während der Auskühlung und Wiedererwärmung keine der vorher genannten Fehler oder Schwierigkeiten hinsichtlich Perfusion, Narkose, Hämolyse oder Blutgruppenunverträglichkeit eingetreten waren und für die deshalb ein nicht letaler Ausgang erwartet werden konnte. Wie aus dieser Tabelle entnommen werden kann, haben von 15 Tieren nur 5 über Wochen überlebt, während alle anderen nach Wiedererwärmung zwar zunächst ausreichenden arteriellen Druck, Spontanatmung und reflektorische Erregbarkeit bei normaler Herzfrequenz zeigten, dann jedoch

Tabelle 8

Durchschnittliche Oesophagustemperaturen unter 10 °C, diesen Temperaturen entsprechende Kühlzeit, durchschnittliches Perfusionsvolumen während der gesamten Versuchsdauer und Überlebensdauer nach Wiederaufwärmung von 15 Hunden bei methodisch einwandfreiem Verlauf.

Vers.Nr.	T unter 10°C	Zeit unter 10°C	Perfusions-Volumen	Überleben
42	4.3 ± 1.5	30 min	48.0 (ml/kg min)	3 Stunden
43	8.4 ± 1.4	30 min	43.3 "	12 Stunden
70	3.9 ± 1.5	36 min	86.0 "	3 Stunden
56	9.3 ± 0.5	50 min	63.6 "	Langzeitüberleber
55	7.0 ± 0.9	60 min	74.7 "	Langzeitüberleber
58	5.9 ± 1.4	60 min	80.3 "	Langzeitüberleber
60	4.9 ± 1.9	60 min	61.4 "	Langzeitüberleber
61	4.9 ± 1.8	60 min	58.3 "	Langzeitüberleber
65	3.5 ± 1.7	105 min	63.8 "	Langzeitüberleber
77	2.6 ± 1.8	105 min	58.7 "	10 Stunden
68	6.4 ± 1.2	115 min	56.2 "	30 Minuten
63	4.2 ± 2.3	120 min	81.4 "	30 Minuten
69	3.6 ± 2.2	120 min	57.6 "	45 Minuten
74	4.5 ± 1.5	120 min	59.5 "	46 Minuten
75	2.7 ± 1.9	120 min	61.0 "	3 Stunden
				5 Stunden

nach einer halben bis 12 Stunden ad exitum kamen. In den meisten Fällen gingen dabei dem finalen Kreislaufversagen ein allmähliches Erlöschen der Reflexerregbarkeit und häufig auch der Spontanatmung voraus, d. h. die Zeichen einer zentralnervösen Schädigung standen im Vordergrund. Überblickt man die in der Tabelle 8 aufgeführten Kriterien Auskühlungszeit (unter 10°C), Auskühlungstiefe und Perfusionsvolumen, so läßt sich sagen, daß die Unterkühlung am ehesten von den Versuchstieren überlebt wurde, wenn die Kühlzeit unter 10°C nicht länger als 60 min und das angewandte, durchschnittliche Perfusionsvolumen mindestens 58 ml/kgmin betrug. Ob Temperaturunterschiede unterhalb 10°C für das Überleben eine Rolle spielen, kann aus dieser Tabelle nicht mit Sicherheit entnommen werden.

In diesem Zusammenhang muß jedoch auf die bei einigen Tieren nach Wiedererwärmung auftretenden Störungen der pulmonalen Funktion hingewiesen werden, für die im vorliegenden Versuchsmaterial keine eindeutigen Daten vorhanden sind und die nur aus dem klinischen Bild zu erschließen waren. Bei diesen Tieren bestanden nach der Wiedererwärmung typische Zeichen einer Diffusionsstörung, die nur durch reine Sauerstoffbeatmung zu überwinden war.

D) DISKUSSION

Die Fragestellung dieser Arbeit war, aus einem Material von 91 Versuchen festzustellen, warum tiefe Hypothermie unter 10°C Körpertemperatur meist zu letalem Ausgang führt. Obwohl die hier zur Auswahl stehenden Versuche nicht ausschließlich diesem Problem gewidmet waren, ließen sich eine Reihe von methodischen Schwierigkeiten und biologischen Veränderungen herausfinden, die für sich allein oder durch ihr Zusammenwirken für die "Gefährlichkeit" tiefer Hypothermie verantwortlich gemacht werden können.

Was die methodischen Probleme betrifft, so ergibt sich aus den ersten Kapiteln, warum eine Perfusionsunterkühlung bis auf Körpertemperaturen unter 10°C mehr Gefahren in sich birgt, als die Verwendung eines extrakorporalen Kreislaufs bei normaler oder geringfügig gesenkter Temperatur: der unterhalb 30°C immer vorhandene, starke Blutdruckabfall (6, 9, 10, 17, 30, 39, 45) und während der Auskühlung häufig beobachtete Blutsequestrierung (26, 30, 31, 40) verleitet im Interesse der Aufrechterhaltung eines normalen Blutdrucks zur Überperfusion oder führt, wenn kein Spenderblut oder Blutersatzmittel zugeführt wird, zu einer Perfusion bei zu niederem arteriellem Druck, was dann wiederum das Risiko einer "Unterwegshypoxie" in sich birgt. Die eigentliche physiologische Ursache dieses Phänomens ist die Lähmung des Vasomotorentonus (10), die von Versuch zu Versuch bei unterschiedlichen Temperaturen einsetzt. Ob auch das Schließen

der venösen Sphinkteren in der Leber für den geringen, venösen Rückfluß verantwortlich gemacht werden kann, ist trotz der autoptisch in einigen dieser Versuche festgestellten massiven Stauungen im Abflußgebiet des Mesenterialblutes nur zu vermuten (5, 16, 25, 33). Ein schon bei hoher Temperatur einsetzender Blutdruckabfall war vorwiegend dann zu beobachten, wenn - gleichgültig, aus welchen Gründen - die Narkose nicht flach gehalten worden war. Die daraus resultierende Forderung nach einer möglichst flachen Narkose war jedoch nicht immer zu erfüllen, da die zu Versuchsbeginn notwendigen, operativen Eingriffe über eine bestimmte Zeit eine genügende Narkosetiefe verlangten, außerdem weil die Narkosesteuerung wegen der mit sinkender Temperatur eintretenden Reflexdämpfung (49) überaus schwierig wird und schließlich weil immer Narkosemittel enthaltenes Spenderblut verwendet werden mußte, ganz davon abgesehen, daß die Narkoseansprechbarkeit durch Alter, Ernährungszustand und evtl. auftretende Erregungszustände der einzelnen Versuchshunde und Spendertiere sehr verschieden ist.

Wenn auch die Äthernarkose von den in diesen Versuchen überblickbaren Narkosemitteln das beste Verfahren ist, eine flache Narkose während der Auskühlung einzuhalten, wobei außerdem die durch Äther induzierte Senkung des peripheren Strömungswiderstandes noch einen gewünschten, durchblutungsfördernden Effekt ausübt, so darf doch nicht übersehen werden, daß wegen der Steigerung der Löslichkeit des Äthers mit sinkender Bluttemperatur eine der Temperatur entsprechende Reduktion der Ätherkonzentration in praxi

schwierig ist. Selbst wenn, wie in diesen Versuchen, die Zufuhr von Äther spätestens ab 25 °C völlig gestoppt wurde, war bei der Wiederaufwärmung, d. h. mitunter nach 2 Stunden hypothermer Perfusion noch ein deutlicher Äthergeruch aus dem Oxygenator wahrzunehmen. Die "ideale" Narkose für eine mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs induzierte Hypothermie ist - solange die Elektronarkose noch in ihren Anfängen steht - noch nicht gefunden; die in diesen Versuchen erprobten Narkosen werden also immer noch ein gewisses Risiko mit sich bringen.

Der oben beschriebene, in jedem Falle auftretende Blutdruckabfall wirkt sich viel geringer aus, wenn es gelingt, in dieser Zeit durch hohe Auskühlungsgeschwindigkeit die Körpertemperatur sehr schnell in die Bereiche zu senken, in denen eine mit der Temperatursenkung verbundene Stoffwechseldepression vorhanden ist. Es wird kaum möglich sein, größere warmblütige Organismen, wie etwa den Menschen, in weniger als 20 Minuten auf Körpertemperaturen unter 10 °C zu kühlen. Die beschriebenen Auswirkungen eines starken Blutdruckabfalles werden sich deshalb vermutlich noch stärker auswirken als bei den hier verwendeten Hunden. Weiterhin müssen bei größeren Lebewesen auch größere Temperaturdifferenzen innerhalb des Körpers in Kauf genommen werden. Um eine schnelle Auskühlung zu erreichen, muß die Temperatur des zugeführten Perfusionsblutes so niedrig als möglich gehalten werden, wodurch die Temperaturen der gut durchbluteten Gebiete, Herz und Gehirn, wie Abbildung 2 zeigt, sehr schnell absinken; damit setzt jedoch auch die Lähmung des Vasomotorentonus früh ein (10, 34, 51). So bleiben die Temperaturen bestimmter Gewebs-

gebiete, wie z. B. Muskulatur und Extremitäten, hinter denen der Organe Hirn, Herz, Leber und Nieren, zurück und erleiden infolge druckpassiver Minderdurchblutung bei noch hoher Temperatur eine relative Hypoxie, die in dem Alkalireserveabfall ihre Bestätigung findet (Abbildung 6 und 7). Ob hierfür auch eine Erhöhung der arterio-venösen Kurzschlußdurchblutung verantwortlich ist, kann hier nicht bewiesen werden.

Ein spezieller, nur Versuche an Hunden betreffender Grund für einen negativen Versuchsausgang stellen die Unverträglichkeitsreaktionen zwischen Spender- und Empfängerblut dar, die sich zum gegenwärtigen Zeitpunkt, so lange noch keine entsprechenden Testseren vorhanden sind, nicht vermeiden lassen. (Literatur bei GALLETTI (19)). Ein bestimmter Prozentsatz an Verlusten ist aus diesem Grunde unumgänglich.

Die in diesen Versuchen beobachtete Hämolyse bedarf einer eingehenden Besprechung, weil geprüft werden muß, ob es sich dabei um einen spezifischen Effekt der reduzierten Körpertemperatur oder um eine Traumatisierung durch das extrakorporale System handelt. Wie aus der ersten Spalte der Tabellen 1 und 2 deutlich hervorging, lag der stärkste Hämolyseanstieg sowohl bei den normotherm als auch hypotherm perfundierten Tieren in den ersten 20 - 25 Minuten. In der nächsten Phase - Spalte 2 in beiden Tabellen - der Perfusion ergeben sich nur-mehr Werte für den Hämolysezuwachs, die annähernd den 10. Teil des ersten Wertes betragen. Daher liegt der Gedanke nahe, den initialen Hämolyseanstieg vorwiegend mit der mechanischen Traumatisierung älterer, eventuell schon

vorgeschädigter Erythrozyten durch das extrakorporale System zu erklären. Wie aus der zweiten Spalte hervorgeht, liegen die Hämolysewerte bei etwa gleich langer Perfusionszeit bei beiden Gruppen in der gleichen Größenordnung, wodurch sich vermuten läßt, daß die Hypothermie für die Erythrozyten weder einen schützenden noch besonders schädigenden Effekt aufweist (55). Da jedoch unter normothermen Bedingungen immer die Möglichkeit gegeben ist, freies Plasmahämoglobin durch das RES oder die Nieren abzufiltrieren - was in tiefer Hypothermie kaum der Fall sein kann - darf angenommen werden, daß doch ein schützender Effekt besteht (55), da die Hämolyse während dieser Zeit nicht höher liegt als bei den normothermen Kontrollversuchen. Dafür spricht auch, daß bei der Wiedererwärmung grundsätzlich wieder ein starker Hämolyseanstieg auftrat (Tabelle 2).

Biologische Veränderungen:

Neben den bisher erwähnten, durch die Auskühlungs- und Wiederaufwärmungstechnik bedingten Schwierigkeiten wurden aus dem untersuchten Material auch biologische Befunde ermittelt, die den häufig letalen Ausgang bzw. die Zeichen schwerer Schädigung nach langer und tiefer Auskühlung erklären können.

Bevor hierauf eingegangen wird, muß vorausgeschickt werden, daß im Gegensatz zu Versuchen mit Oberflächenthypothermie und extrakorporaler Auskühlung in der Literatur (4, 28, 29, 31, 35) in den vorgelegten Versuchen das Herzversagen durch Kammerflimmern nur selten zu Versuchskomplikationen führte.

Dies spricht zweifellos für den Vorteil der angewandten Methode. Eine Erklärung für das in den meisten Versuchen gleichmäßige Absinken der Herzfrequenz bis zum Stillstand kann nur darin liegen, daß infolge der künstlichen Perfusion das Myokard über die Coronarien ausreichend durchblutet, bzw. ein O_2 -Mangel verhindert war. Im selben Sinne spricht, daß der von uns gefundene Knick in der Kurve der Wärmetönung der Herzfrequenz (Abbildung 3) wesentlich tiefer lag, als von anderen Autoren angegeben (27, 38). Erst unterhalb $6,5^{\circ}C$ läßt sich nach dem Verhalten der Wärmetönung eine starke Änderung der die Herzfrequenz bestimmenden Faktoren vermuten.

Nur in einzelnen Versuchen mit niedrigem Perfusionsvolumen kann das Auftreten von Kammerflimmern oder die verspätete Wiederkehr der Herzaktion bei der Wiederaufwärmung durch Myokardhypoxie erklärt werden. In diesem Falle können aber auch Temperaturdifferenzen zwischen linkem und rechtem Herzen durch annähernd normothermes Blut im rechten Vorhof und kaltes Coronarblut zu zusätzlichen Irritationen von Erregungsbildung, -leitung und -ausbreitung führen. Die wesentlichen Erscheinungen des hypothermen Herzens, wie Verminderung der elektrischen Potentiale, der Impulsleitung und der Erregbarkeit (12, 52), finden jedoch eine eindeutige Erklärung durch die erhobenen Elektrolytbefunde (Tabelle 7), die sich in einem Anstieg des Natriums bei stark abfallendem Kalium im Herzmuskel und umgekehrten Verhalten der Plasmawerte zeigen (3, 13, 50).

Eine weit entscheidendere Auswirkung kommt jedoch den beobachteten Wasser- und Elektrolytveränderungen im Hirngewebe zu, weil durch sie die häufig festgestellten, cerebralen Störungen nach tiefer Hypothermie bzw. der Kältetod schlechthin verursacht werden können (42). Der wesentliche Befund ist die progrediente Zunahme des intrazellulären Natrium- und Wassergehaltes im Gehirn mit der Dauer der Auskühlung (Tabelle 5): es entwickelt sich also ein Hirnoedem mit allen charakteristischen Folgen nach der Wiederaufwärmung. In einer vorausgegangenen Mitteilung hat unsere Arbeitsgruppe die Pathophysiologie dieser Kälteschwellung des Gehirns als eine Störung des aktiven Kationentransports aufgefaßt und ausführlich diskutiert (42). In Versuchen mit Oberflächenhypothermie und evtl. auch in diesen Versuchen bei Verwendung eines niederen Perfusionsvolumens kann diese Störung des aktiven Kationentransportes durch Hypoxie bedingt sein. Für den Einfluß der Hypoxie in tiefen Temperaturbereichen spricht das frühe Erlöschen des EEG bei Verwendung von niedrigen Perfusionsvolumina (und dadurch geringen arteriellen Druck), wie es anhand der Abbildung 5 beschrieben wurde. Dabei scheint sich in diesen Versuchen das niedere Perfusionsvolumen besonders im höheren Temperaturbereich (bis 20 °C), d. h. bei noch hohem Stoffwechsel auszuwirken; denn in gerade diesen Bereichen zeigten auch die Überlebens-tiere ein besonders hohes Druck-Fluß-Produkt (Abbildung 5). In den Versuchen mit hohem Perfusionsvolumen, in denen keinerlei Anhaltspunkte für eine cerebrale Hypoxie gegeben sind, muß angenommen werden, daß die Hemmung des aktiven Kationentransports primär nur temperaturbedingt ist, wie es HODGKIN und KEYNES (24) am Riesenaxon nachgewiesen haben. Jedoch

ist bei langdauernder Auskühlung über eine Stunde eine Rückwirkung des sich entwickelnden intrazellulären Hirnoedems auf die Mikrozirkulation nicht ausgeschlossen, so daß zumindest final eine Hypoxie ausschlaggebend wird, zumal durch die Zellschwellung allein möglicherweise eine Verlängerung der Sauerstoff-Diffusionsstrecke bedingt ist. Auf diese Weise lassen sich alle in der vorliegenden Versuchsserie beobachteten posthypothermen, cerebralen Störungen, aber auch die anhand der Tabelle 8 diskutierten Einflüsse der Perfusionszeit, des Perfusionsvolumens und der Auskühlungstiefe zwanglos miteinander in Einklang bringen, da sie alle direkt oder indirekt an der Ausbildung der cerebralen Zellschwellung beteiligt sind. Die an der Leber beobachteten Elektrolyt- und Wasserveränderungen (Tabelle 6) sind sicher gleicherweise zu erklären, wenngleich deren Bedeutung für die Überlebenschancen noch offen sind.

Aus den eigenen Versuchen konnte geschlossen werden, daß eine Auskühlung unter 10 °C über mehr als eine Stunde aus den angegebenen und diskutierten Gründen mit hoher Letalität verbunden sein muß. Die in der Literatur beschriebenen, vergleichbaren Versuchsserien widersprechen bei eingehender Betrachtung diesem Ergebnis nicht (Tabelle 9). Autoren, die über eine höhere Überlebensquote berichten, wie z. B. LESAGE et. al. (31) lassen in ihren Berichten bei kritischem Vergleich erkennen, daß im Gehirn bei einer Oesophagustemperatur von 7 - 10 °C und 10 - 15 kg schweren Hunden verglichen an ihren Versuchsverlaufskurven - sicher

Temperaturen über 10 °C bestanden. Das gleiche gilt auch für die Angaben von RUSH et. al. (44), zumal in diesen Versuchen zusätzlich ein niederes Perfusionsvolumen verwandt wurde, Bedingungen, bei denen nach unseren Erfahrungen die Hirntemperatur der Oesophagustemperatur weit nachhinkt, insbesondere, wenn außerdem noch ein Zirkulationsstop eingeschaltet war. Auch bei den Versuchen von WILDER et. al. (54) muß angenommen werden, daß bei 15 - 26 kg schweren Tieren und einer Kühlzeit von 36 min. unter 5 °C Rektaltemperatur die Hirntemperatur nicht eine Stunde unter 10 °C lag, und deshalb die in den vorliegenden Versuchen gemachten Elektrolyt- und Wasserveränderungen dort wesentlich schwächer auftraten. (Siehe Tabelle 9).

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten, biologischen Auswirkungen tiefer Hypothermie kann aus den beobachteten Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes keine sichere Aussage über eine hierdurch bedingte Schädigung während und nach tiefer Hypothermie gemacht werden: denn ausgerechnet unter den Bedingungen, unter denen in den vorliegenden Versuchen Tiere Temperaturen unter 10 °C eine Stunde ohne nachfolgende Schädigungszeichen überlebten, fanden sich die nach allgemeinen Kriterien stärksten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt, nämlich ein Absinken von pH und Alkalireserve (Abbildung 7), Veränderungen, die sich bei der Wiederaufwärmung gewöhnlich noch verstärken (Tabelle 4). Dabei stößt man auf das Problem, daß die in Hypothermie tolerierbaren Veränderungen des Säure-Basen-Haushaltes ebensowenig wie das der jeweiligen Temperatur entsprechende pH-Optimum bekannt sind und daher zum Beispiel die auf 37 °C durchgeführte

Tabelle 2 Übersicht vergleichbarer Versuchsserien aus der Literatur.

Literatur	Gewicht (kg)	Kühldauer unter 10°	Ges. Perf. dauer	tiefste Temp. (D'schnitt)	Besonderheiten	Versuche	Überleber
DONALD D.E. et. al. (1964) (15)	a) 9 b) 7.8	- ca. 40'	- -	11.5° (Gehirn) 3.9° (Gehirn)	30' Zirkula- tionsstop 30' Zirkula- tionsstop	6 20	6 9
GOLLAN F. et. al. (1955) (22)	-	ca. 40'	ca. 60'	6° (Herz)	-	13	8
KENYON J.R. et. al. (1959) (28)	10-17	a) 25' b) 20'	66' ca. 60'	4.4° (Leber) 4.5° (Leber)	kein Zirkula- tionsstop 38' Zirkula- tionsstop	8 10	6 8
LESAGE M.A. et. al. (1963) (31)	10-15	a) ca. 40' b) ca. 70' c) ca. 100' d) ca. 130'	ca. 80' ca. 110' ca. 140' ca. 170'	7-10° (Oes.) 7-10° (Oes.) 7-10° (Oes.) 7-10° (Oes.)	0' Zirkula- tionsstop 30' Zirkula- tionsstop 60' Zirkula- tionsstop 90' Zirkula- tionsstop 120' Zirkula- tionsstop 180' Zirkula- tionsstop 120' Zirkula- tionsstop	6 6 65 14 6 3 6 3 13	5 6 5 3 1 0 3
RUSH B.F. et. al. (1961) (44)	15-20	120'	ca. 240'	7-10° (Oes.) 7-10° (Oes.) 7-10° (Oes.)	kein Zirkula- tionsstop	15	6
WILDER J.R. et. al. (1961) (54)	15-26	36' (unter 50')	ca. 132'	3° (Rectum)	kein Zirkula- tionsstop	15	6

Korrektur des pH mit dem Rosenthalfaktor zu Fehlschlüssen führen kann. Die komplexen, den Säure-Basen-Haushalt in tiefer Hypothermie beeinflussenden Faktoren und die Unsicherheit in der Interpretation der von Versuchsbedingung zu Versuchsbedingung wechselnden Befunde werden auch bei der Durchsicht der Literatur deutlich (1, 2, 7, 8, 18, 31, 32, 47, 51). Die Diskussion des Säure-Basen-Haushaltes soll daher nur auf die in diesen Versuchen aufgetretenen Befunde untereinander beschränkt bleiben (Abbildung 6 und 7): Unklar war, warum bei der in Abbildung 7 aufgeführten low-flow-Serie mit CO_2 -Zufuhr die Alkalireserve höher war als in den entsprechenden Versuchen aus Abbildung 6 ohne CO_2 . Die einzige Erklärung wäre, daß in den Versuchen mit CO_2 zu Beginn der Auskühlung durch ein Zusammenwirken von Narkose und CO_2 eine beträchtliche Stoffwechselsenkung (z. B. Unterdrückung der chemischen Kältegegenregulation) erfolgte, welche die Entstehung saurer Metabolite während der Auskühlung verhinderte und daß weiterhin im Stadium tiefer Hypothermie infolge druckpassiver Minderdurchblutung (Sequestrierung) alkali-bindende Stoffe aus der Peripherie nicht ausgespült werden. Es wird dies nicht nur aus den absoluten Werten der Alkalireserve sondern auch aus deren relativen Veränderungen während der Versuchszeit geschlossen.

Trotz der Schwierigkeit, die eigenen Befunde über das Verhalten von pH und Alkalireserve auf einen Nenner zu bringen, ist doch aus allen Versuchen ersichtlich gewesen, daß unabhängig von der Höhe des pH, des angewandten Perfusionsvolumens und der zugeführten Menge CO_2 die Alkalireserve mit der Dauer

des Versuches bis zum Ende der Unterkühlung stets abnahm. Das bedeutet, daß selbst bei Temperaturen von 5 °C noch beträchtliche Mengen an sauren Stoffwechselprodukten anfallen, die durch Alkali neutralisiert werden müssen. Welcher Art diese Stoffwechselvorgänge sind, muß zur Zeit noch offen bleiben. Der Alkaliereserveabfall erscheint noch stärker, wenn man berücksichtigt, daß durch mit sinkender Temperatur abnehmende Bluteiweißdissoziation die Menge an verfügbarem Alkali zunimmt (1, 2, 14, 47).

Die vorliegenden Ergebnisse und die Diskussion haben somit genügend Anhaltspunkte ergeben, warum bei derart starker Senkung der Körpertemperatur die Überlebenschancen eines warmblütigen Organismus sich vermindern. Wenn es auch mit zunehmender Erfahrung und Weiterentwicklung der Versuchstechnik möglich sein wird, die methodisch-technischen Schwierigkeiten, die hier in den ersten Kapiteln beschrieben wurden, zu überwinden, so bleiben doch die tief eingreifenden biologischen Veränderungen, insbesondere die des Zellstoffwechsels, als deren Auswirkung die erheblichen Elektrolytveränderungen und die Wasseraufnahme des Gewebes angesehen werden müssen.

Die praktische Anwendung der tiefen Hypothermie im Rahmen der Chirurgie und Neurochirurgie, der Schockbehandlung oder der Konservierung lebender Organe wird von der Beherrschung dieser biologischen Veränderungen abhängen.

E) ZUSAMMENFASSUNG

1. 91 Hunde wurden mit Hilfe eines extrakorporalen Kreislaufs aus verschiedenen Gründen bis auf nahezu 0 °C Körpertemperatur ausgekühlt und eine bestimmte Anzahl davon nach verschieden langen Kühlzeiten wiedererwärmt. Aus den dabei gewonnenen methodischen Erfahrungen und physiologischen Messungen (Herzfrequenz, arterieller Blutdruck, pH, Alkalireserve, Elektrolytveränderungen und Hämolyse) sollten die Gründe ermittelt werden, warum die tiefe Hypothermie so häufig mit schweren neurologischen Ausfällen einhergeht oder sogar zum Tode führt.
2. Es zeigte sich, daß unter den Bedingungen einer Kombination mit tiefer Hypothermie sowohl die Steuerung der Narkose als auch die Durchführung einer extrakorporalen Perfusion auf größere Schwierigkeiten stieß als bei Normaltemperatur. Besonders die Aufrechterhaltung eines adäquaten Perfusionsvolumens und -druckes erwies sich zum Teil als undurchführbar. Außerdem ist bei Hunden in einem gewissen Prozentsatz eine Blutgruppenunverträglichkeit zwischen dem Blut des Versuchstieres und dem des Spendertieres unvermeidbar, da entsprechende Testseren noch fehlen. Dagegen schien die Hämolyse keinen wesentlichen Einfluß auf die Überlebenschancen zu haben.
3. Aus den Messungen der biologischen Größen ergab sich, daß in erster Linie das Auftreten schwerer Elektrolytveränderungen vorwiegend im Gewebe die Überlebenschancen nach

tiefer Hypothermie verringern. Diese Elektrolytveränderungen bestanden in einer Natrium- und Wasserretention des Gewebes (Hirn, Leber, Herz), die von der Dauer der Perfusion und der Höhe des angewandten Perfusionsvolumens abhingen. Im Vergleich dazu erschienen das Kammerflimmern und die beobachteten Veränderungen im Säure-Basen-Haushalt von untergeordneter Bedeutung.

4. Aus den Versuchen wird geschlossen, daß die Problematik der tiefen, mit Hilfe einer extrakorporalen Perfusion erzielten Hypothermie in einer Summation verschiedener "ungünstiger" Rückwirkungen der Versuchsmethodik einerseits und der Temperaturwirkung andererseits besteht. Eine länger als eine Stunde dauernde Auskühlung des Körpers unter 5 °C ist selbst bei hohem Perfusionsvolumen mit dem Überleben kaum mehr zu vereinbaren.

F) L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1) ALBERS C., Blutgase in Hypothermie
BRENDL W., Pflüger's Arch. ges. Phys. 266: 373, 1958
HARDEWIG A.,
USINGER W.

- 2) ALBERS C. Die ventilatorische Kontrolle des Säure-
Basen-Haushaltes in Hypothermie
Anaesthesist 11: 43, 1962

- 3) ANGELAKOS E. T., Sensitivity of the Hypothermic Myocardium
DEUTSCH S., to Calcium
WILLIAMS W. Circ. Research 5: 196, 1957

- 4) BIGELOW W. G., General Hypothermia for Experimental
CALLAGHAN J. C., Intracardiac Surgery
HOPPS J. A. Am. Surgery 132: 531, 1950

- 5) BLISS J. Q., Transfusions Reactions Due to Plasma
JOHNS D. G., Incompatibility in Dogs
BURGER A. S. V. Circ. Research 7: 79, 1959

- 6) BONHOEFFER K. F., Experimentelle Untersuchungen zum Ver-
EIGLER W., halten des gesamten Kreislaufwiderstandes
GEHL H., bei tiefer Hypothermie in extrakorporaler
PEIPER H. J. Zirkulation
Langenbeck's Arch. klin. Chir. 298:824, 1961

- 7) BORST H. G. Experimentelle Untersuchungen über die
kombinierte Anwendung von extrakorporalem
Kreislauf und Hypothermie. I. Patho-
physiologie der Auskühlung und Wiederer-
wärmung
Langenbeck's Arch. klin.Chir. 302: 321,1963

- 8) BORST H. G. Experimentelle Untersuchungen über die
kombinierte Anwendung von extrakorporalem
Kreislauf und Hypothermie. II. Zur Frage
der adäquaten Perfusion in Hypothermie
Langenbeck's Arch.klin. Chir.303: 380, 1963

- 9) BRENDDEL W., Die Reaktivität des Kreislaufs in
ALBERS C., Hypothermie
USINGER W. Pflüger's Arch. ges. Phys. 266: 357, 1958

- 10) BRENDDEL W. Die Bedeutung der Hirntemperatur für die
Kältegegenregulation. III. Einfluß der
Hirntemperatur auf den Kreislauf des Hundes
Pflüger's Arch. ges. Phys. 270: 648, 1960

- 11) BRENDDEL W., Sauerstoffverbrauch und Hämodynamik bei
HALLWACHS O., kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-
USINGER W. Maschine und tiefer Hypothermie
Thoraxchirurgie 9: 60, 1962

- 12) CORABOEUF E., Temperature Effects on the Electrical
WEIDMANN S. Aktivität of the Purkinje-Fibres
Helv. Physiol. Pharmacol. Acta 12: 32, 1954

- 13) COVINO B. G., Electrolytes and pH-changes in Relation
HEGNAUER A. H. to Hypothermic Ventricular Fibrillation
Circ. Research 3: 575, 1955

- 14) DILL D. B., Respiratory and Metabolic Effects of
FORBES W. H. Hypothermia
Am. J. Physiol. 132: 685, 1941

- 15) DONALD D. E., The Response of Dogs to Perfusion and
KERR F. W. Arrest of Circulation at Near Zero
Cerebral Temperatures
H. Surg. Res. Vol. 4: 243, 1964

- 16) DOW J. W., The Effects of Anaphylactoid Shock from
DICKSON J. F., blood Exchange on Cardiopulmonary Bypass
HAMER N. A. J., in the Dog
GADBOYS H. L. J. Thor. Surg. 39: 457, 1960

- 17) EBERT P. A., Physiologic Changes Accompanying Profound
GREENFIELD L. J., Hypothermia
GILBERT J. W., Surg. Gynec. Obst. 113: 138, 1961
MORROW A. G.

- 18) FAIRLEY H. B. Metabolism in Hypothermia
Brit. Med. Bulletin 17: 52, 1961

- 19) GALLETTI P. M., Heart-Lung Bypass
BRECHER G. A. Grüne and Stratton, N. Y. 1962
- 20) GIBBON J. H. Artificial Maintenance of Circulation
During Experimental Occlusion of
Pulmonary Artery
Arch. Surg. 34: 1105, 1937
- 21) GOLLAN F., Studies on Hypothermia by Means of a
BTOS P., Pump Oxygenator
SHUMAN H. Am. J. Physiol. 171: 331, 1952
- 22) GOLLAN F., Hypothermia of 1,5 °C in Dogs Followed
TYSINGER D. S., by Survival
GRACE J. T., Am. J. Physiol. 181: 297, 1955
KORY R. C.,
MENEELY G. R.
- 23) GOLLAN F., Electrolyte Transfer During Hypothermia
GUILFORD G. R., and Anoxia in Dogs
OLSEN N. S. Am. J. Physiol. 189: 277, 1957
- 24) HODGKIN A. L., Activ Transport of Kations in Giant Axons
KEYNES R. D. from Spia and Liligo
J. Physiol. (Lond.) 128: 28, 1955
- 25) HUGGINS R. A., Changes in Circulating Plasma and Proteins
DEAVERS S. D., Following Graded Transfusions in the Dog
SMITH E. L. Am. J. Physiol. 193: 581, 1958
- 26) KAHLER R. L., Circulatory Effects of Profound Hypothermia
GOLDBLATT A., During Extracorporeal Circulation
BRAUNWALD E. Am. J. Physiol. 202: 523, 1962
- 27) KAYSER Ch., La Caractéristique de Temperature on
HIEBEL G. Increment Thermique Critique
C. R. Soc. Biol. (Paris) 147: 1626, 1953
- 28) KENYON J. R., Experimental Deep Hypothermia
LADBROOK J., Lancet 2: 41, 1959
DOWNS A. R.,
TALT J. B.,
BROOKS D. K.,
PRYCKOWSKI J.

- 29) KENYON J. R. Experimental Deep Hypothermia
Brit. Med. Bull. 1: 43, 1961
- 30) LESAGE M. A.,
SEALY C. W.,
BROWN J. W.,
YOUNG W. G. Hypothermia and Extracorporeal
Circulation
Arch. Surg. 79: 607, 1959
- 31) LESAGE M. A.,
SEALY W. C.,
YOUNG W. G.,
LEE J. M. Experimental Studies on Profound
Hypothermia Induced and Reverted
With a Pump Oxygenator
Techn. Documentary Report AAL-TDR-
62-30, 1963
- 32) LUNDGAARD-HANSEN P.,
RICHTERICH R.,
SENN A.,
TSCHIRREN B. Sauerstoffmangel und metabolische
Azidose bei extrakorporaler Perfusion
und tiefer Hypothermie
Schweiz. Med. Wochenschrift
16: 629, 1963
- 33) MAHER F. T.,
WATKINS L. C.,
BROADBENT J. C.,
BOLLMANN J. L. Significance of Homologous Donor
Blood to the Toxic Reaction in Dogs
undergoing Extracorporeal Circulation
Circ. Research 6: 47, 1958
- 34) MALMEJAC J.,
NEVERRE G.,
MONTERO M.,
FREDENUCCI R. Influence de l'Hypothermie Ence-
phalique sur la Pression Arterielle
et sa Regulation
J. Physiol. (Paris) 48: 628, 1956
- 35) MCMILLAN J. K. R.,
MACHELL E. S. The Technic of Induced Hypothermia
Brit. Med. Bulletin 1: 32, 1961
- 36) MESSMER K.,
BRENDL W.,
REULEN H. J.,
NORDMANN K. J. Die Überlebenszeit von Hunden in
tiefer Hypothermie bei extrakorpo-
ralem Kreislauf
Pflüger's Arch. ges. Physiol.
281: 1964
- 37) MESSMER K.,
BRENDL W.,
REULEN H. J.,
NORDMANN K. J. Elektrolytveränderungen in tiefer
Hypothermie: III. Beziehungen zur
biologischen Überlebenszeit bei
künstlichem Kreislauf
Pflüger's Arch. ges. Physiol.
(im Druck)

- 38) MÜLLER Ch. Die Zeitabhängigkeit der Elektrolytveränderungen im Gehirn und anderen Organen in tiefer Hypothermie
Dissertationsarbeit, 1966
- 39) OZ M.,
KAMEYA S.,
NEVILLE W.,
CLOWES C. H. A. The Relationship of Blood Volume, Systemic Peripheral Resistance and Flow Rate During Profound Hypothermia
Transact. Am. Soc. Art. Int. Org.
6: 204, 1960
- 40) PIWNICA A.,
WEISS M.,
LENFANT C.,
DUBOST Ch.,
Circulatory Arrest and Deep Hypothermia Induced With a Pump Oxygenator System and Heat-Exchanger
J. Cardiovasc. Surgery 1: 74, 1960
- 41) POPOVIC V. Todesmechanismus des unterkühlten homeothermen Tieres
Acta med. jugoslav. 7: 40, 1953
- 42) REULEN H. J.,
AIGNER P.,
BRENDDEL, W.,
MESSMER K. Elektrolytveränderungen in tiefer Hypothermie I. Die Wirkung akuter Auskühlung bis 0 °C und Wiedererwärmung
Pflüger's Arch. ges. Physiol. (im Druck)
- 43) ROSENTHAL T. B. The Effect of Temperature on the pH of Blood and Plasma in Vitro
J. Biol. Chem. 173: 25, 1948
- 44) RUSH, B. F.,
WILDER R. J.,
FISHBEIN R.,
RAVITCH M. M. Effects of Total Circulatory Standstill in Profound Hypothermia
Surgery 50: 40, 1961
- 45) SCHÖNBACH G.,
VEELKEN, D. T.,
VOSS R.,
THORBAHN W.,
BECKER W.,
BIKFALVI A. Hämodynamische Veränderungen bei kombinierter Anwendung von Herz-Lungen-Maschine und Hypothermie
Thoraxchir. 8: 293, 1960
- 46) SENNING A.,
OLSSON P. I. Changes in the Vascular Tonus During Cerebral and Regional Hypothermia
Acta Chir. Scand. 112: 209, 1957

- 47) SEVERINGHAUS J. W. Respiration and Hypothermia
Ann. N. Y. Acad. Scienc. 80: 384, 1959
- 48) SHIELDS Th. W., Rapid Cooling and Surgery at
LEWIS F.G. Temperatures Below 20° C
Surgery 46: 164, 1959
- 49) SIMPSON S., The Effect of Cold Narcosis on Reflex
HERRING P. T. Actions in Warm Blooded Animals
J. Physiol.(Lond.) 32: 305, 1905
- 50) SWAN H., Cessation of Circulation in General
ZEAVIN J., Hypothermia, Physiologic Changes and
HOLMES J. H., their Control
MONTGOMERY V. Ann. Surg, 138: 360, 1953
- 51) THAUER, R., Hypothermie
BRENDL W. Progress Surgery 2: 73, 1962
- 52) TRAUTWEIN W., Einfluß der Temperatur auf den
GOTTSTEIN U., Aktionsstrom des exzidierten Purkinje-
FEDERSCHMIDT K. Fadens, gemessen mit einer intra-
zellulären Elektrode
Pflüger's Arch. ges. Physiol. 258:
243, 1953
- 53) WESOLOWSKI S.A., A Pump Mechanism for Artificial
WELCH C. S. Maintenance of the Circulation
Surg. Forum 1: 226, 1951
- 54) WILDER J. R., Survival and Physiologic Studies
RUSH B. F., with Profound Hypothermia (0° - 8°C)
YAYCIOGLU Y., and Pump Oxygenator in Dogs
RAVITCH M. M. Surgery 49: 629, 1961
- 55) WILDER J. R., Protective Effect of Hypothermia on
RUSH B. F., Canine Whole Blood During Extra-
RAVITCH M. M. corporeal Circulation
Am. Surgery 160: 1057, 1964

Herrn Professor Dr. R. Zenker danke ich für
die Möglichkeit, in der Abteilung für experi-
mentelle Chirurgie seiner Klinik arbeiten zu
dürfen.

Herrn Professor Dr. W. Brendel danke ich für
die Überlassung des Themas, für die Möglich-
keit, unter seiner Leitung arbeiten zu können
und für den ständigen Rat und Hilfe bei der
Bearbeitung dieses Themas.

Dank schulde ich außerdem Fräulein Pfeiffer für
ihre technische Assistenz bei der Durchführung
der Versuche.

Lebenslauf

- 1937 26.4. Berlin, Geburt als erstes Kind des Kaufmanns Paul Nordmann und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Schütz
- 1943 - 1948 Besuch der Volksschule in München-Waldtrudering
- 1948 - 1958 Besuch des Realgymnasiums in Miesbach
- 1958 - 1964 Studium der Medizin in München mit Famulaturen in Tegernsee, Wien und Kiel
- 1962 Beginn der Doktoratszeit bei Prof. Dr. Brendel
- 1964 Staatsexamen für Medizin in München
- 1964 - 1965 Oktober bis April, halbjährige Medizinalpraktikantenzeit im Institut für Pathologie des Schwabinger Krankenhauses in München
- 1965 März, Eheschließung mit Fräulein Annette Bley
- Seit April Medizinalpraktikant in der Abteilung für experimentelle Chirurgie der chirurgischen Universitätsklinik München.

